

**Die Blutdrucksenkung bei Hypertonikern nach
Alpha-Methyldopa in Relation zur renalen Ausscheidung
der Katecholamine und der Metaboliten von
Alpha-Methyldopa**

INAUGURAL-DISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER HOHEN MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ**

vorgelegt von

Joachim ARNDT

Mainz

1972

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MAINZ

(Direktor: Prof. Dr. P. SCHÖLMERICH)

Die Blutdrucksenkung bei Hypertonikern
nach Alpha-Methyldopa in Relation zur
renalen Ausscheidung der Katecholamine
und der Metaboliten von Alpha-Methyldopa

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE DER HOHEN MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

vorgelegt von

Joachim ARNDT

aus Diez

Mainz 1972



Tag der mündlichen Prüfung: 14.7.1972

Dekan: Prof. Dr. A. MAYET

Referent: Prof. Dr. P. BAUM

Korreferent: Prof. Dr. P. SCHÖLMERICH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	4
B. Methoden	
1. Auswahl der Patienten	5
2. Durchführung der Versuche	12
3. Sammlung des Urins	16
4. Analytische Methoden	19
5. Statistische Auswertungsmethoden	22
C. Ergebnisse	
1. Blutdruckverhalten	
I. Der isolierte Einfluß der experimentellen Faktoren (Haupteffekte)	29
II. Der kombinierte Effekt der experimentellen Faktoren (Wechselwirkungen I und II. Ordnung)	
2. Urinausscheidung von Alpha-Methyldopa und Alpha-Methyldopamin	40
3. Ausscheidung von Noradrenalin, Adrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin im Harn	43
4. Korrelation zwischen der Blutdruckabnahme und der Katecholamin-Exkretion nach Alpha-Methyldopa	51
D. Diskussion	56
E. Zusammenfassung	62
F. Literatur	64
Lebenslauf	73

A. Einleitung

Alpha-Methyldopa wurde 1954 synthetisiert (59), jedoch fand es erst 1960 als Antihypertonikum Verwendung (18). Die Wirkungsweise stellt man sich folgendermaßen vor:

- 1.) Alpha-Methyldopa soll am peripheren postganglionären Neuron angreifen, wo normalerweise die Überträgersubstanz Noradrenalin synthetisiert, gespeichert und bei Nervenimpulsen freigesetzt wird, um mit den Noradrenalinrezeptoren des Erfolgsorgans zu reagieren.
- 2.) Außerdem soll Alpha-Methyldopa kompetitiv die Decarboxylierung von Dopa zu Dopamin und eventuell die von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin hemmen.

Das Ziel der Arbeit war es, die Ausscheidung der Katecholamine und der Alpha-Methyldopa-Metaboliten untereinander bei gleichzeitiger Blutdruckmessung von Hypertonikern im Liegen und Stehen zu beobachten; ebenfalls wurden Hinweise über die Ursache des anti-hypertensiven Effektes von Alpha-Methyldopa erwartet.

B. Methoden

1. Auswahl der Patienten.

15 Patienten (10 männliche, 5 weibliche) im Alter von 29 bis 69 Jahren (Durchschnittsalter $\approx$ 54 Jahre) wurden ausgewählt.

Alle Patienten hatten eine bekannte Hypertonie während wenigstens 6 Monaten, die meisten von ihnen während 5 bis 15 Jahren.

Nach den Kriterien der WHO hatten die Hochdruckpatienten mindestens Blutdruckwerte von 160 mm Hg systolisch und/oder 95 mm Hg diastolisch. Das Alter wurde ebenfalls berücksichtigt. Patienten mit < 50 Jahren bedurften eines Blutdrucks von $> 150/100$ mm Hg, solche mit > 50 Jahren eines von $> 160/100$ mm Hg, um als Hypertoniker zu gelten (52).

Nach gründlicher Prüfung während des Krankenhausaufenthaltes mit Bestimmung des Serumkreatinins, des Serumharnstoffs, der Serumelektrolyte (siehe Tab. 1), des Säurebasenhaushaltes und des Urinsedimentes und i.v.-Pyelogrammes wurde die Diagnose der essentiellen Hypertonie bei allen gestellt mit Ausnahme eines Patienten (Pat. Nr. 2), bei dem ein Nierenleiden infolge einer chronischen Pyelonephritis nicht ausgeschlossen werden konnte. Alle Patienten hatten Serumkreatininwerte unter 1,4 mg%

Tabelle 1: Die Serum-Elektrolyte Na^+ , K^+ und Ca^{++} der Patienten.

Natrium im Serum, Norm: 135,0 - 145,0 mval/l

Kalium im Serum, Norm: 4,0 - 5,4 mval/l

Kalzium im Serum, Norm: 4,3 - 5,5 mval/l

Pat.-Nr.	Na^+	K^+	Ca^{++}
1	140,0	4,5	4,4
2	137,0	4,9	5,0
3	143,0	4,4	4,5
4	137,0	4,6	4,9
5	144,0	4,8	4,7
6	140,0	4,7	4,3
7	145,0	4,7	4,4
8	144,0	3,6	4,6
9	140,0	4,2	4,9
10	146,0	4,1	4,85
11	145,0	4,1	4,6
12	140,0	4,0	4,8
13	142,0	4,8	4,4
14	141,0	4,8	5,15
15	138,0	4,4	4,3

außer Patient Nr. 2, bei dem mehrere Bestimmungen Werte zwischen 2,3 und 2,5 mg% ergaben. Die bei diesem Patienten vorhandene Niereninsuffizienz war jedoch weder für die Alpha-Methyldopa-Medikation noch für die Urinuntersuchungen ein Hindernis (20, 27, 46). Keiner der Patienten hatte abnorme Leberfunktionen, beurteilt nach Serumtransaminasen, Serumbilirubin und Serumelektrophorese. Bei Hypertonikern mit pathologischen Leberfunktionswerten wurde die Alpha-Methyldopa-Applikation unterlassen, da Berichte über Hepatoxizität des Medikamentes vorliegen (17). Die Begleitkrankheiten der Hypertonie sind in Tab. 2 aufgeführt. Die meisten der Patienten hatten generalisierte Arteriosklerose. Drei Patienten (Nr. 2, 4 und 5) hatten früher eine Herzinsuffizienz, die man nach der Klassifizierung der American Heart Association den Schweregraden I und II zuteilen kann. Die Katecholaminausscheidung bei diesen Herzinsuffizienzformen liegt im Normbereich (51). Während der Untersuchungszeit hatte jedoch keiner der Patienten eine manifeste Herzinsuffizienz. Bei allen Patienten wurde eine Spiegelung des Augenhintergrundes durch einen Ophthalmologen durchgeführt.

Befunde: 3 x Fundus hypertonicus I. Grades, 6 x II. Grades,
4 x III. Grades und 2 x war der Fundus o.B.

Im Röntgenbild und/oder im EKG zeigten sich bei allen 15 Patienten Zeichen der Linkshypertrophie.

Bei 2 Patienten (Nr. 12 und 14), bei denen anfänglich der Verdacht auf einen endokrinen Hochdruck bestand, wurden Hyperaldosteronismus, Hyperkortisolismus, adrenogenitales Syndrom, Hyperthyreose, Karzinoid sowie Phäochromozytom ausgeschlossen. Hierzu wurden mehrmalige Bestimmungen von Aldosteron, Renin, Plasmavolumen, Glucocorticoiden, 17-Hydroxyindolessigsäure sowie natürlich der Katecholamine vorgenommen.

Allen Patienten wurde der Blutdruck auch am Oberschenkel (Bauchlage, Auskultation der A. poplitea) gemessen, um eine Aortenisthmusstenose und ein Aortenbogensyndrom nicht zu übersehen (24).

12 der 15 Patienten hatten eine mäßige bis übermäßige Adipositas (siehe Tab. 3), wenn man die modifizierte (= - 10 %) Broca-Formel zugrundelegt (Normalgewicht = Körpergewicht in kg - 10 % = Körperlänge in Zentimeter weniger 100).

Die körperliche Aktivität aller Patienten wurde gering gehalten, um eine Beeinflussung der Katecholaminausscheidung durch vermehrte körperliche Betätigung (32) weitgehend auszuschließen.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten.

a. mittlerer systolischer / diastolischer

Blutdruck während der letzten drei Tage vor
der Alpha-Methyldopaapplikation im Liegen

b. Abkürzungen

Cor. Scl.	= Coronarsklerose
HI	= Herzinsuffizienz
RHK	= Rheumatische Herzkrankheit
D.M.	= Diabetes mellitus
Gen.Ascl.	= Generalisierte Arteriosklerose

c. entsprechend der Keith-Wagner-Einteilung

d. angezeigte Dosis wurde für 4 Tage gegeben -
wenn vier Dosen angegeben sind, wurde die
erste am ersten Tag gegeben usw.

e. Heptabarb.	= Heptabarbital
Tcl.	= Tetracyclin
OPB	= Oxyphenbutazon
Ac-Dig.	= Acetyl-Digoxin
A.S.	= Acetylsalicylsäure

Pat. Nr.	Initialen	Alter	Geschlecht	Kontroll- Blutdruck mm Hg.	Begleit- Krankheit ^b	Augen- hintergrund	Alpha- Methylglupa g/Tag	andere Medikamente
1	W.S.	59	m	210/117	Cor.Scl.	II	1,0	Heptabarb.
2	W.B.	58	m	170/115	Gen.Ascl. HI	III	1,0	
3	A.W.	62	m	225/120	Gen.Ascl.	III	2,0	
4	E.K.	64	w	221/123	Gen.Ascl., D.M., RHK, Cor.Scl., HI	I	2,0	Digoxin
5	H.K.	55	m	182/100	Gen.Ascl., Cor.Scl., HI	II	2,0/2,0/1,0/1,0	
6	C.D.	64	m	189/114	Gen.Ascl.	I	0,75	Oxy-Tcl., OPB
7	G.K.	47	m	183/102		II	0,75/0,75/1,5/1,5	
8	M.Z.	58	w	198/108	Gen.Ascl.	II	1,0	
9	H.S.	60	w	180/105	Gen.Ascl.	I	1,0/1,0/1,0/75/0,75	Digoxin
10	S.H.	68	w	203/108	Thrombophle- bitis	II	1,0/1,5/0,75/0,75	Ac-Dig., Tcl.
11	A.A.	56	m	166/110	D.M.	II	1,0	
12	D.H.	32	w	222/142		III	2,0	
13	J.D.	39	m	181/122		normal	1,0	A.S.
14	D.B.	29	m	207/126	D.M.	normal	1,0	
15	S.S.	65	m	218/127	Gen.Ascl.	III	1,5	

Tabelle 3: Alter, Größe und Gewicht der Patienten

Pat. Nr.	Alter	Größe Meter	Aufnahmegewicht Kilogramm
1	59	1,78	107,5
2	58	1,79	92,0
3	62	1,76	103,3
4	64	1,61	65,0
5	55	1,59	48,2
6	64	1,63	66,4
7	47	1,72	76,5
8	58	1,58	50,4
9	60	1,65	73,0
10	68	1,65	101,3
11	56	1,65	70,2
12	32	1,58	76,0
13	39	1,57	60,4
14	29	1,68	113,0
15	66	1,75	60,8

2. Durchführung der Versuche.

Die Untersuchung wurde bei stationär aufgenommenen Patienten durchgeführt. 9 Probanden waren vorher, wenn überhaupt, nur sporadisch antihypertensiv behandelt worden.

Ein Hypnotikum wurde nur einmal durch ein Mißverständnis der fremdsprachigen Nachtwache (Pat. Nr. 1) gegeben.

Die Blutdruckwerte wurden im Liegen, im Stehen und nach 3-minütigem Stehen nach vorheriger Ruhe gemessen, um eine mögliche orthostatische Beeinflussung des Blutdrucks vor und nach Alpha-Methyldopa-Behandlung zu erfassen. Um Tagesschwankungen zu ermitteln, wurde zudem 3 x täglich gemessen (um 8.00; 12.00; 18.00 Uhr).

Die Untersuchungsdauer betrug insgesamt 7 - 8 Tage, bestehend aus mindestens 3 Tagen Vorperiode und 4 Tagen Therapie. Mindestens 3 Tage Bettruhe wurden dem Therapiebeginn vorgeschaltet, um eine einheitliche Ausgangssituation zu erhalten. An den folgenden 4 Tagen fand die Medikation mit Alpha-Methyldopa statt. Die täglichen Dosen lagen zwischen 0,75 und 2,0 g (oral in 3 gleichen Einzeldosen; Einzelheiten siehe Tabelle 2).

Die Blutdruckmessungen wurden immer mit demselben Blutdruckmeßgerät "ERKAMETER simplex" mit Hakenmanschette und demselben Stethoskop vorgenommen.

Die Bestimmung des Blutdruckes erfolgte nach der Methode von RIVA - ROCCI - KOROTKOFF.

Die Blutdruckwerte wurden auf 5 mm Hg abgerundet.

Es wurde versucht, folgende Fehler bei der Blutdruckmessung zu vermeiden:

1. Nichtberücksichtigung der Oberarmdicke
2. Falsche Armlagerung
3. Falsches Anlegen der Manschette:
zu locker und nicht luftleer,
4. Übersehen einer systolischen auskultatorischen Lücke und von
5. Seitendifferenzen (verschieden hohe Blutdrucke am rechten
und am linken Arm).

Die Oberarmdicke der Patienten wurde berücksichtigt (40).

Dazu diente ein Meßband, auf dem die systolischen und diastolischen Korrekturwerte (siehe Tab. 4) eingetragen waren (von C.F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim).

Tabelle 4: Oberarmdicke und Korrekturen.

Armumfang (cm)	Systolischer Wert (mm Hg)	Diastolischer Wert (mm Hg)
15 bis 20	+ 15	-
21 bis 25	+ 10	-5
26 bis 30	-	-10
31 bis 40	- 10	-15
über 40	- 20	-25

Beim Anlegen der Manschette war der Arm leicht gestreckt und gering abduziert. Die Manschette wurde so angelegt, daß der untere Rand ca. 2 Querfinger oberhalb der Ellenbeugenfalte und damit der obere Rand sich in Höhe der Aortenklappen befand; sie wurde so fixiert, daß der Zeigefinger noch zwischen Oberarm und Manschette Platz hatte. Der Blutdruck am rechten Arm wurde von der rechten Bettseite und der am linken von der entsprechenden Seite gemessen.

Das Quecksilbermanometer wurde bei allen Blutdruckmessungen am 1. Tag bis auf den Höchstpunkt der Quecksilberstule von 300 mm Hg hochgetrieben, um danach bei langsamem Ablassen des Manschettendruckes keine auskultatorische Lücke zu übersehen (50).

Druckunterschiede zwischen dem rechten und dem linken Arm wurden nach dem 2. Tag der Vorperiode, d.h. nach 2 Tagen Bettruhe, nur noch bei 4 Patienten (Pat. Nr. 4, 7, 11 und 13) beobachtet. Bei diesen 4 Patienten wurde der höhere Blutdruckwert am rechten Arm in die statistische Auswertung genommen. Die methodische Fehlerbreite der Manschettensmessung beträgt 10 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch; eindeutig sind jedoch nur Blutdruckdifferenzen von 20 - 25 mm Hg systolisch und/oder 15 bis 20 mm Hg diastolisch (60). Bei den 4 Patienten wurden diese eindeutigen Blutdruckdifferenzen unterschritten. Alle hatten als Begleitkrankheit eine generalisierte Arteriosklerose; möglicherweise liegt die Ursache für den niedrigeren Blutdruck am linken Arm an einer fortgeschrittenen obliterierenden Arteriosklerose der linken direkt aus dem Arcus aortae entspringenden A. subclavia (4, 42, 65). Die außer bei diesen 4 Patienten in den ersten beiden Tagen der Vorperiode beobachteten Seitendifferenzen bei der Blutdruckmessung verschwanden; die Ursache hierfür ist in einer gewissen Adaptation an die Untersuchungs-

situation zu sehen, d.h., zum Beispiel bei der zuerst am rechten Arm erfolgenden Messung war der Patient noch erregt, während er bei der nachfolgenden am linken Arm bereits wieder mehr beruhigt war. Durch einen guten persönlichen Kontakt wurde versucht, das Verhältnis zwischen Patient und Untersucher aufzulockern.

3. Sammlung des Urins.

Die Urine wurden jeden Tag in 2 Perioden gesammelt. Die Tagperiode dauerte 15 Stunden (von 6.00 bis 21.00 Uhr), die Nachtperiode 9 Stunden (von 21.00 bis 6.00 Uhr). Die Zeiten waren durch den üblichen Klinikbetrieb bestimmt; d.h. Wecken durch die Nachtwache um 5.40 Uhr und Schlafen nach dem routinemäßigen Durchgang des Nachtpersonals durch die Krankenzimmer. Die erste morgendliche Harnentleerung geschah so zur Zeit der Nachtperiode. Der 24-Stunden-Urin wurde in 2 Portionen gesammelt, um die möglichen Differenzen in den Amin-Exkretionsproben zwischen Tag und Nacht untersuchen zu können. Die Urinproben wurden in Polyäthylenflaschen gesammelt, die genügend 6 n HCl enthielten, um einen End-pH von weniger als 4 zu erhalten. Sie wurden sofort eingefroren und bei -18°C bis zur Zeit

der Analyse gelagert. Die Resorption im Darm von Alpha-Methyldopa schwankt individuell sehr erheblich (1). Um stärkere Veränderungen des Alpha-Methyldopa-Spiegels am ersten Tag der Medikation auszuschalten, wurde der Urin des ersten Tages verworfen.

Um die fluorimetrische Bestimmung der Katecholamine nicht zu stören, durften die Patienten mindestens in den letzten 8 Tagen vor dem Versuch sowie während dessen Ablauf keine jodhaltigen Kontrastmittel erhalten. In demselben Zeitraum mußte auch die Applikation von jodhaltigen Medikamenten unterbleiben (siehe Tab. 5), ebenfalls wurde eine Schilddrüsendiagnostik vermieden.

Die Patienten wurden darauf eingestellt,

- a) daß sie sofort nach dem Urinieren in das stationsübliche Uringlas den Harn durch einen für sie bereitgestellten und mit ihrem Namen versehenen Trichter in die Urinflasche mit der vorgelegten Säure gossen,
- b) daß sie auch bei der Defäkation den Urin auffingen.

Tabelle 5: Auswahl jodhaltiger Medikamente, die in der Klinik
verwendet werden.

Arzneimittel Handelsnamen	Indikationen
Calmasmin	Asthma bronchiale, chron. Bronchitis, Emphysebronchitis, Silikose
Entero-Vioform	Darmdesinfektion
Ephepect-Pastillen	Erkältungskrankheit der Atmungs- organe, Bronchitis
Jod - Turipol	Pharyngitis sicca, Ozaena, chron.atrophische Rhenitis
Jopinol	Erkältungskrankheiten
Laryngsan	Pharyngitis und Laryngitis, Grippeprophylaxe und Therapie, Erkältungskrankheiten
Mandrorhinon	Grippe, Entzündung der oberen Luftwege, Rhino-Sinusitis
Mexaform S	Darmdesinfektion, Diarrhoe
Mexase	Verdauungsinsuffizienz
Tonsiotren	Hals- und Rachenbeschwerden
Vioform	Wundbehandlung
Mexaform plus und Mexase plus sind jodfrei.	

4. Analytische Methoden.

Alle Urinproben der Vorperiode wurden einzeln analysiert.

Eine auffallende Abnahme der Noradrenalin-Ausscheidung

während der Nacht wurde bei nur vier (Nr. 4, 5, 6 und 12)

der fünfzehn Patienten beobachtet. In den verbleibenden Fällen

waren die Tag-Nacht-Unterschiede der Katecholamin-Ausscheidung

unauffällig. Deshalb wurden in der Mehrzahl der Fälle die Urin-

analysen während der Therapie mit Alpha-Methyldopa an kombinierten

Proben durchgeführt, die der Summe aus Tages- und Nachtperiode

entsprachen. Nur der Urin der speziellen Patienten 4, 5, 6 und

12 wurde einzeln untersucht. Da jedoch die Zahl von vier Beobach-

tungen für die Tag-Nacht-Unterschiede der Amin-Ausscheidungsproben

zu gering war, um hier berücksichtigt zu werden, wurden die einzelnen

Werte jeder Tagesperiode mit denen der folgenden Nacht kombiniert,

um repräsentative Ausscheidungsmengen für eine 24-Stunden-Sammel-

periode zu erhalten. Auf jeden Fall entsprach eine Amin-Ausscheidung

auf den zweiten Tag der Behandlung bezogen genau genommen der

Periode von 6.00 Uhr des zweiten Tages bis zu 6.00 Uhr des folgenden

Tages.

Freies Noradrenalin und Adrenalin, das im Urin der Vorperiode enthalten war, wurde mit Hilfe eines Spektralfluorimeters nach Reinigung der Amine an Ionenaustauscherstäulen (3) und nachfolgender Adsorption an Al_2O_3 im salzsauren Eluat des Al_2O_3 bestimmt (33); die Anregung erfolgte bei 395 und 436 nm, die Fluoreszenzmessung bei 520 nm.

Nach derselben Methode erfolgte die Bestimmung der Gesamtkatecholamine nach Säurehydrolyse (pH 0,1, 100°C , 15 Minuten) des Urins.

Die Analysen der gesammelten Urine während der Behandlung mit Alpha-Methyl dopa wurden nach den früher beschriebenen Methoden (33) durchgeführt. Eine bestimmte Teilmenge des Urins (20 ml) wurde auf pH 6,5 eingestellt und über eine Säule von DOWEX 50 x 4 geleitet (200 bis 400 mesh; 2,0 g; $80\text{ mm}^2 \times 25$; $\times 25\text{ mm}$; eingestellt mit 0,1 m Natriumphosphat-Puffer pH 6,5). Das Harz wurde dann mit 20 ml destilliertem Wasser gewaschen. Der gesammelte Ausfluß enthielt das Alpha-Methyl dopa, das fluorimetrisch mit der Trihydroxy-Indol-Methode bestimmt wurde. Nach Spülen der Säule mit 2 ml 1 n HCl wurden die Amine, Noradrenalin, Adrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin mit 10 ml 1 n HCl eluiert und an Al_2O_3

adsorbiert. Der letzte Reinigungsschritt und die Trennung wurden durch absteigende Papierchromatographie (Butanol: 1 n HCl, 2 : 1 ;

23 Std. bei 27°C) des Al_2O_3 - Eluates ausgeführt.

Noradrenalin und Adrenalin wurden von einem einzelnen Streifen

Papiers eluiert und durch Differentialfluorometrie bestimmt,

während Alpha-Methylnoradrenalin, das aus einem benachbarten

Streifen eluiert wurde, am Blutdruck der despinalisierten Ratte

bestimmt wurde. Das Alpha-Methyldopamin wurde aus der Ionenaustauschersäule mit 20 ml 2 n HCl eluiert und fluorimetrisch bestimmt.

Die Amin-Exkretionszahlen wurden mit dem Rückgewinnungsanteil

des einzelnen Amins korrigiert und als Gewicht der Base (oder im Falle von Alpha-Methyldopa als Gewicht der Aminosäure) pro mg Kreatinin

ausgedrückt. Bei jedem der fünfzehn Patienten wurde die Rückge-

winnung an je 2 Urinproben der Vorperiode und während der Behandlung

getestet. Einzelheiten zur Spezifität der Prüfungsmethoden und des

Rückgewinnungsanteils der einzelnen Amine und Alpha-Methyldopa

(siehe 33).

Die Dosen des verabreichten Alpha-Methyldopa sind in Tab. 2

angegeben. Es war unser Ziel, die anfängliche tägliche Dosis von

Alpha-Methyldopa während der Behandlung fortzusetzen. Dies war

nur bei elf der fünfzehn Patienten möglich.

Bei drei Patienten (Nr. 5, 9 und 10) mußte die Anfangsdosis herabgesetzt werden, da der Blutdruck zu stark abfiel. Bei Patient Nr. 7 wurde die Dosis erhöht, um überhaupt eine Blutdruckwirkung zu erreichen.

5. Statistische Auswertungsmethoden.

1. Die Unterschiede im Blutdruckverhalten wurden mit Hilfe der vierfaktoriellen Varianzanalyse auf Signifikanz geprüft (6).

Es gingen dabei 3 experimentelle (feste) Faktoren und 1 Zufallsfaktor in die Auswertung ein:

- 1 = Versuchspersonen (V_{pn}) = Zufallsfaktor
- 2 = Tage (3 Tage der Vorperiode und
3 Tage der Therapieperiode)
- 3 = Tageszeiten (Messung um 8, 12 und 18 Uhr)
- 4 = Lage (Messung im Liegen, im Stehen und nach 3' Stehen).

Dieses Verfahren erlaubt durch den Vergleich der Streuungen zwischen verschiedenen Klassen eines Faktors mit der innerhalb jeder Gruppe gemessenen Streuung eine gleichzeitige Aussage über den isolierten (= Haupteffekt) und kombinierten Einfluß (= Wechselwirkung) der

experimentellen Bedingungen. Die isolierte Wirkung jedes festen Faktors wird dabei jeweils an der Streuung (dem mittleren Abweichungsquadrat) der Wechselwirkung dieses Faktors mit dem Zufallsfaktor getestet, seine einfache Wechselwirkung (= Wechselwirkung I. Ordnung) mit einem anderen festen Faktor an der gleichen Wechselwirkung mit dem Zufallsfaktor. Die gegenseitige Beeinflussung aller 3 experimentellen Faktoren (= Wechselwirkung II. Ordnung) wird an der Restvarianz geprüft, die nach Subtraktion aller definierbaren Streuungseinflüsse noch verbleibt (vergl. Tab.6 u.7).

Inhaltlich läßt sich mit diesem Prüfverfahren

- a) durch Prüfung der Haupteffekte die einfache Aussage treffen, daß z.B. Tageszeit, Versuchstag oder die Lage der Patienten einen Einfluß auf den Blutdruck haben;
- b) durch Prüfung der Wechselwirkungen auf Signifikanz eine Aussage darüber, ob etwa die Tagesschwankungen des Blutdrucks an den Tagen der Vorperiode anders verlaufen als unter Therapie, oder ob die Veränderungen der Blutdruckwerte im Stehen gegenüber dem Liegen geringer oder gar in umgekehrter Richtung ausfallen bei antihypertensiver Therapie als in der Vorperiode. Entsprechend würde die Wechselwirkung II. Ordnung Auskunft darüber geben, ob Lage, Tageszeit und Therapie sich gegenseitig so beeinflussen, daß unter jeder Konstellation von Bedingungen jeweils andere Verlaufsmuster des Blutdrucks entstehen.

2. Da die Varianzanalyse nur eine generelle Prüfung auf Signifikanz zwischen den Untergruppen eines oder mehrerer Faktoren erlaubt, ohne daß aber damit feststeht, welche Gruppe sich signifikant von welcher anderen unterscheidet, wurde anschließend bei all den signifikanten Effekten durch Berechnung "orthogonaler Vergleiche" dieser signifikante Unterschied genauer lokalisiert (6).

Dabei werden bestimmte Klassen oder Kombinationen von Klassen eines Faktors so miteinander verglichen, daß keine einzelne von ihnen über das mathematisch zulässige Maß hinaus zu Vergleichen herangezogen wird. So läßt sich etwa bei signifikantem Einfluß der Versuchstage durch Zusammenfassung der Tage 1 - 3 (=Vorperiode) und der Tage 4 - 6 (= Hauptperiode) der Therapieeffekt prüfen und außerdem durch den Vergleich der Tage 4 - 6 untereinander feststellen, ob eine lineare oder nicht lineare Blutdruckveränderung in der Therapieperiode erfolgt.

3. Die Veränderung der Ausscheidungswerte unter der Therapie gegenüber dem Kontrollwert vor Therapiebeginn wurden mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse auf Signifikanz geprüft, bei der die Streuung zwischen den Versuchstagen an der Streuung innerhalb der Versuchstage getestet wird.

4. Der Unterschied zwischen 2 Ausscheidungsparametern am gleichen Untersuchungstag wurde für jeden Tag mit dem t-Test für verbundene Stichproben (44) auf Signifikanz geprüft.
5. Der Zusammenhang zwischen den Ausscheidungswerten und den Blutdruckmessungen resp. der verabfolgten Dosis an Alpha-Methyldopa wurde durch die Produkt - Moment - Korrelation nach PEARSON BRAVAIS ausgedrückt und durch den t-Test auf Signifikanz gegen 0 geprüft. (44)

Bei allen statistischen Prüfverfahren wurde ein Unterschied als signifikant angesehen, wenn die berechnete Prüfgröße (F , t oder r) den bei der betreffenden Zahl von Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ angegebenen Tabellenwert erreichte oder überschritt.

Tabelle 6: Tabelle der vierfaktoriellen Varianzanalyse (syst. Blutdruck)

Beteiligte Einflußgrößen		Anzahl der Freiheits- grade	Summe der abw. Quadrate (SAQ)	Mittleres abw. Quadrat (MAQ)	Nenner des F-Wertes	F	p
Haupt- effekte	1	14	271205,74072	19371,83862	MAQ _{Rest}	638,2836831	<0,01
	2	5	333103,98148	66620,79630	MAQ ₁₂	58,8426121	<0,01
	3	2	134,07407	67,03704	MAQ ₁₃	0,2107013	n.s.
	4	2	39377,22222	19688,61111	MAQ ₁₄	50,0591576	<0,01
WW I.Ord- nung	12	70	79226,11115	1131,80159	MAQ _{Rest}	37,2909992	<0,01
	13	28	8908,51853	318,16138	MAQ _{Rest}	10,4828937	<0,01
	14	28	11012,59262	393,30688	MAQ _{Rest}	12,9588142	<0,01
	23	10	2197,77780	219,77778	MAQ ₁₂₃	1,0622714	n.s.
	24	10	164,62965	16,46297	MAQ ₁₂₄	0,2293095	n.s.
	34	4	46,48149	11,62037	MAQ ₁₃₄	0,342083	n.s.
WW II.Ord- nung	123	140	28965,18520	206,89418	MAQ _{Rest}	6,8168226	<0,01
	124	140	10051,11108	71,79365	MAQ _{Rest}	2,3654825	<0,01
	134	56	1902,59259	33,97487	MAQ _{Rest}	1,1194160	n.s.
	234	20	1297,22221	64,86111	MAQ _{Rest}	2,1370667	<0,01
	Rest	280	8498,14842	30,35053	MAQ _{Rest}		
	Total	809	796091,38924				

Abkürzungen: Vpn = Versuchspersonen; T = Tage; Tz = Tageszeiten; L = Lage (d.h. Messungen im Liegen), Stehen und nach 3-minütigem Stehen); p = Irrtumswahrscheinlichkeit; WW = Wechselwirkung; n.s. = nicht signifikant.

Tabelle 7: Tabelle der vierfaktoriellen Varianzanalyse (diast. Blutdruck)

	Beteiligte Einflußgrößen	Anzahl der Freiheitsgrade	Summe der abw. Quadrate (SAQ)	Mittleres abw. Quadrat	Nenner des F- Wertes	F	F
Haupt- effekte	Vpn	14	119743,02466	8553,07318	MAQ _{Rest}	473,5043576	<0,01
	T	5	103186,91363	20637,38273	MAQ ₁₂	50,0747655	<0,01
	Tz	2	209,69136	104,84568	MAQ ₁₃	0,4484784	n.s.
	L	2	38,20988	19,10494	MAQ ₁₄	0,2120329	n.s.
WW	Vpn x T	70	28849,19751	412,13139	MAQ _{Rest}	21,0765663	<0,01
	Vpn x Tz	28	6545,86424	233,78087	MAQ _{Rest}	11,9556484	<0,01
	Vpn x L	28	2522,90127	90,10362	MAQ _{Rest}	4,6079356	<0,01
I.Ord- nung	T x Tz	10	1036,97526	103,69753	MAQ _{Rest}	0,7519190	n.s.
	T x L	10	348,45674	34,84567	MAQ ₁₂₃	0,7714381	n.s.
	Tz x L	4	140,12346	35,03086	MAQ ₁₂₄	1,3113266	n.s.
WW	Vpn x T x Tz	140	19307,46914	137,91049	MAQ _{Rest}	7,0527983	<0,01
	Vpn x T x L	140	6323,76545	45,16975	MAQ _{Rest}	2,3099993	<0,01
II.Ord- nung	Vpn x Tz x L	56	1495,98761	26,71406	MAQ _{Rest}	1,3661678	n.s.
	T x Tz x L	20	772,09882	38,60494	MAQ _{Rest}	1,9742722	<0,01
Rest		280	5475,12353	19,55401	MAQ _{Rest}		
Total		809	295995,80254				

Abkürzungen:

Vpn = Versuchspersonen; T = Tage; Tz = Tageszeiten; L = Lage (d.h. Messungen im Liegen, Stehen und nach 2-minütigen Stehen); p = Irrtumswahrscheinlichkeit; WW = Wechselwirkungen; n.s. = nicht signifikant.

C. Ergebnisse

1. Blutdruckverhalten

Zunächst wurde der Einfluß der Therapie auf das systolische und diastolische Blutdruckverhalten unter Berücksichtigung der Versuchstage, der Tageszeiten und der Lage des Patienten (Liegen, Stehen, Stehen nach 3 Minuten) mit Hilfe der vierfaktoriellen Varianzanalyse auf Signifikanz geprüft (vergl. Tab. 6 und 7). Außer der Lage der Patienten erwiesen sich alle experimentellen Einflußfaktoren für den systolischen und diastolischen Blutdruck in ihrer isolierten und kombinierten Wirkung als gleich bedeutsam oder gleich ineffektiv. Abb. 1a - d geben zur Übersicht über die Ergebnisse die Mittelwerte der 15 Patienten mit den zugehörigen Standardabweichungen für jede Kombination der experimentellen Bedingungen für den systolischen (Abb. 1 a und b) und diastolischen Blutdruck (Abb. 1 c und d) wieder.

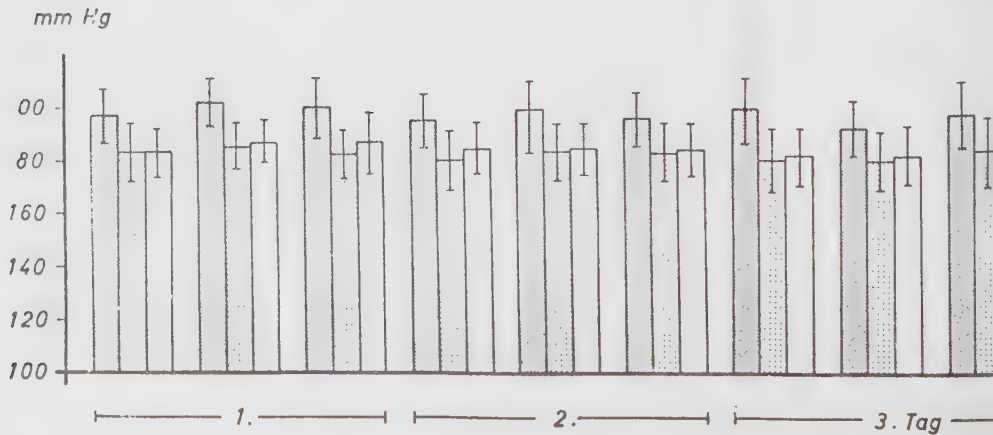


Abb. 1a:

mm Hg



Abb. 1 b:

mm Hg

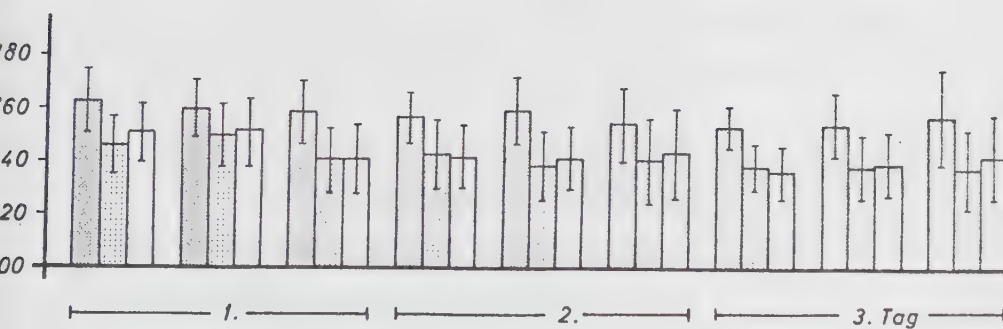


Abb. 1 c:

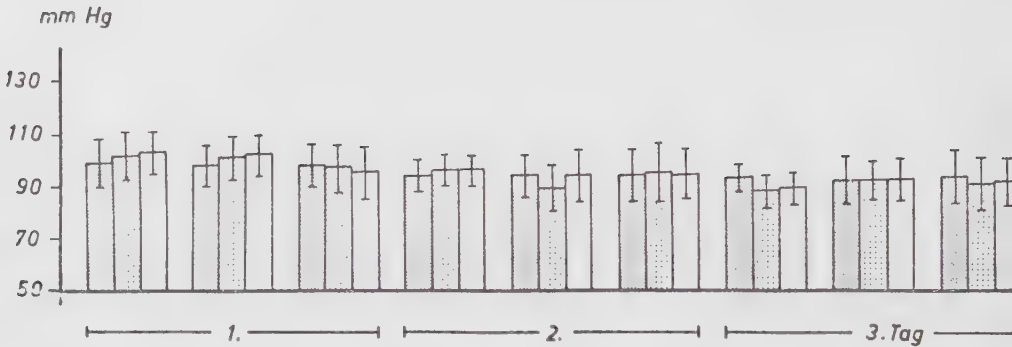


Abb. 1d:

Abb. 1: Mittelwerte + einfache Standardabweichungen der Blutdrucke im Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen um 8.00, 12.00 und 18.00 Uhr während Vorperiode und Therapie für den systolischen (Abb. 1a und 1b) und diastolischen Wert (Abb. 1c und 1d); die Abb. 1a und 1c zeigen die Vorperiode, die Abb. 1b und 1d die Hauptperiode = Therapie.

Die drei Säulengruppen jeden Tages sind in der Reihenfolge 8.00, 12.00 und 18.00 Uhr zu lesen; die verschiedenen Positionen - Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen - werden durch eng, weit und gar nicht gepunktete Säulen dargestellt.

1. Der isolierte Einfluß der experimentellen Faktoren (Haupteffekte)

c) Die Versuchspersonen unterschieden sich in ihrem Blutdruckverhalten signifikant voneinander.

b) Die 6 Untersuchungstage unterschieden sich ebenfalls signifikant.

Dieser Unterschied ist wie Tab. 8 zeigt, im wesentlichen durch den Unterschied zwischen der Vorperiode und den Therapietagen bedingt. Der Mittelwertsvergleich mit Hilfe der orthogonalen Kontraste ergab einen signifikanten Unterschied nur zwischen den ersten 3 und den letzten 3 Tagen, zwischen den Tagen innerhalb der Vorperiode resp. Therapieperiode bestand kein signifikanter Unterschied, innerhalb der Therapieperiode der diastolischen Werte jedoch ein signifikanter, aber nicht linearer Abfall von Tag 4 zu Tag 6 (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8a: Mittelwerte ($\bar{X}$) des systolischen und diastolischen Blutdrucks der 6 Versuchstage.

	Tag	$\bar{X}$ syst.	$\bar{X}$ diast.
Vorperiode	1	189,6	118,2
	2	187,5	116,3
	3	186,8	115,9
Therapie	4	151,4	99,5
	5	146,8	93,9
	6	144,7	91,1

Tabelle 8 b: Lokalisation der signifikanten Blutdruckdifferenzen zwischen den Untersuchungstagen durch Berechnung der orthogonalen Vergleiche.

Vergleich	Rechenoperation	F _{syst.}	F _{diast.}
Vorperiode - Therapie	$\frac{135}{6} (\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_3 - \bar{X}_4 - \bar{X}_5 - \bar{X}_6)^2$	291,0000 ⁺	273,3333 ⁺
Tag 1 - 3 Vorperiode	$\frac{135}{2} (\bar{X}_1 - \bar{X}_3)^2$	0,4598	0,8914
Tag 4 - 6 Therapie	$\frac{135}{2} (\bar{X}_4 - \bar{X}_6)^2$	2,621	11,68 ⁺
Prüfung auf Linearität Tag 4 - 6 diast.	$\frac{135}{6} (\bar{X}_4 - 2\bar{X}_5 + \bar{X}_6)^2$		0,4101

⁺ = signifikant auf dem 1 % Niveau.

Die Prüfung auf Linearität für die systolischen Werte entfällt, da Vergleich Tag 4 - 6 nicht signifikant ist.

- c) Zwischen den Tageszeiten, d.h. den Messungen um 8.00, 12.00 und 18.00 Uhr fanden sich keine signifikanten Unterschiede; es bestanden also keine Blutdruckschwankungen innerhalb von 10 Stunden (von 8.00 bis 18.00 Uhr) des Tages (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Mittelwerte ($\bar{X}$) der zu 3 Tageszeiten erhobenen Blutdruckwerte.

Tageszeiten	$\bar{X}$ systolisch	$\bar{X}$ diastolisch
8.00 Uhr	167,4	106,5
12.00 Uhr	168,4	105,6
18.00 Uhr	167,6	105,4

Da die Varianzanalyse als Haupteffekt 3 (= Tageszeiten) ergab, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den Tageszeiten, d.h. den Messungen um 8.00, 12.00 und 18.00 Uhr bestand, wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen im Liegen, im Stehen und nach 3-minütigem Stehen an jedem der 6 Versuchstage unter Zusammenfassung der 3 Tageszeiten berechnet und in Abb. 2 a und 2 b dargestellt.

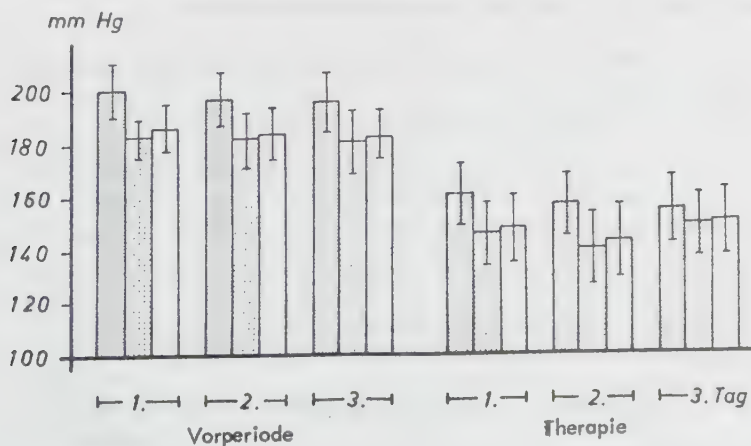


Abb. 2 a:

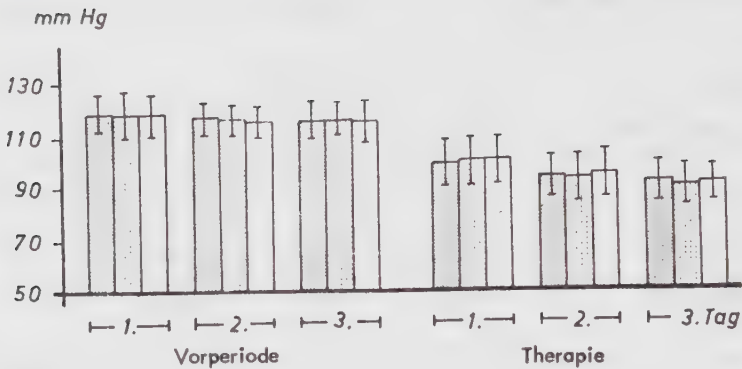


Abb. 2 b :

Abb. 2 . :

Mittelwerte $\pm$ einfache Standardabweichungen des systolischen (Abb. 2a) und des diastolischen (Abb. 2 b) Blutdrucks an den 3 Tagen der Vorperiode und der Therapie unter Zusammenfassung der 3 Tageszeiten. Die verschiedenen Positionen - Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen - werden durch eng, weit und gar nicht gepunktete Säulen dargestellt.

- d) Der Haupteffekt 4 = Lage (d.h. Messungen im Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen) zeigte systolisch und diastolisch differente Resultate; während diastolisch kein signifikanter Unterschied auftrat, war dieser systolisch vorhanden (vergl. Tab. 10 a); diese systolische Signifikanz wurde im orthogonalen Vergleich weiter aufgeschlüsselt (vergl. Tab. 10 b).

Tabelle 10 a: Mittelwerte der im Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen erhobenen Blutdruckwerte.

Lage	$\bar{X}$ systolisch	$\bar{X}$ diastolisch
Liegen	177,6	106,1
Stehen	161,9	105,7
3' Stehen	163,9	105,6

Tabelle 10 b: Lokalisation der signifikanten Blutdruckdifferenz im Liegen und Stehen durch Berechnung der orthogonalen Vergleiche.

Vergleich	Rechenoperation	$F_{\text{syst.}}$
Stehen - 3' Stehen	$\frac{270}{2} (\bar{X}_2 - \bar{X}_3)^2$	1,34
Liegen - (Stehen und 3' Stehen)	$\frac{270}{6} (2\bar{X}_1 - \bar{X}_2 - \bar{X}_3)^2$	98,83 ⁺

⁺ = signifikant auf dem 1 % Niveau.

Die Rechnung mit den diastolischen Mittelwerten entfällt, da die Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede erbracht hatte.

Zwischen den Werten: Stehen und nach 3-minütigem Stehen bestand bei den systolischen Werten also kein signifikanter Unterschied, vom Liegen zum Stehen generell war jedoch ein deutlicher Blutdruckabfall zu verzeichnen (vergl. Abb. 2).

II. Der kombinierte Effekt der experimentellen Faktoren (Wechselwirkungen I. und II. Ordnung)

Die Wechselwirkungen I. und II. Ordnung zeigten systolisch und diastolisch dieselben Signifikanzen. Alle signifikanten Wechselwirkungen I. und II. Ordnung bestehen jedoch nur dort, wo der Faktor Versuchsperson beteiligt ist, d.h. es bestehen Unterschiede der intraindividuellen Blutdruckschwankungen von einem Tag zum anderen, resp. einer Tageszeit oder Lage zur anderen. Alle Wechselwirkungen zwischen den 3 experimentell interessierenden (d.h. festen) Einflußfaktoren (Tage (12), Tageszeit (13), Lage (14)) waren jedoch nicht signifikant, d.h. die gefundenen Unterschiede zwischen

den Blutdruckwerten im Liegen und Stehen sind an allen Versuchstagen (Vorperiode und Therapie) und zu allen Tageszeiten gleichgerichtet und etwa gleicher Größenordnung. Ebenso unterscheidet sich das Blutdrucktagesprofil der Vorperiode in seinem Verlauf nicht von dem der Hauptperiode. Die signifikanten Blutdruckveränderungen sind zusammenfassend noch einmal in Tab. 11 verdeutlicht.

Da zwischen den Tagen der Vorperiode auf Grund der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied bestand, wurde die Vorperiode zusammengefaßt. Die Werte nach 3-minütigem Stehen wurden nicht berücksichtigt, da sich durch Varianzanalyse und orthogonalen Vergleich herausgestellt hatte, daß zwischen den Werten Stehen und nach 3 minütigem Stehen weder systolisch noch diastolisch signifikante Unterschiede bestanden (Tabelle 11). Aus der Tabelle wird die bekannte blutdrucksenkende Wirkung von Alpha-Methyldopa ersichtlich, die sich an den im Liegen und im Stehen gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten in gleicher Weise manifestiert.

Tabelle 11: Blutdruck vor und während der Behandlung mit Alpha-Methyldopa.

Vorperiode (mm Hg)		Therapie mit Alpha-Methyldopa (Prozent des Vorperiodendruckes)					
1 (liegend)	s (stehend)	1 4. Tag	s	1 5. Tag	s	1 6. Tag	s
systolisch	197	183	82	80	77	79	77
+ 5,1	+ 5,3	+ 2,2	+ 2,2	+ 2,5	+ 2,8	+ 2,4	+ 2,2
diastolisch	116	117	85	85	81	80	79
+ 2,9	+ 3,6	+ 2,2	+ 2,3	+ 2,0	+ 2,4	+ 2,1	+ 2,8

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ einfache Standardabweichungen der von 15 Patienten erhaltenen Durchschnittsdrücke. Für die Vorperiode berechnen diese sich bei jedem Patienten aus 9 Blutdruckbestimmungen (3 Messungen täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen) für jeden der Therapie täglich jeweils aus 3 Messungen.

2. Urinausscheidung von Alpha-Methyldopa und Alpha-Methyldopamin.

Die Patienten schieden freies und gebundenes Alpha-Methyldopa sowie sein Decarboxylierungsprodukt Alpha-Methyldopamin aus (Tab. 12).

Die freie Substanz bestand aus weniger als der Hälfte der Gesamtausscheidung. Ungefähr 30 % der gesamten Alpha-Methyldopamin-Ausscheidung bestanden aus freiem Amin. Dabei fand sich eine breite Streuung der Ausscheidungswerte von Alpha-Methyldopa.

Dies beruhte teils auf der individuellen Variation, teils auf der Tatsache, daß unterschiedliche Dosen gegeben wurden. So betrug die mittlere Exkretion von Alpha-Methyldopa am dritten Tag der Therapie $90 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin (zwischen 31 und 230) bei den elf Patienten, die $0,75$ bis $1,0 \text{ g}$ erhalten hatten und $181 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin (zwischen 153 und 207) bei den vier Patienten, die $1,5$ bis $2,0 \text{ g}$ als tägliche Dosis erhalten hatten.

Die Beziehung zwischen der verabreichten Dosis von Alpha-Methyldopa und der Ausscheidung von Alpha-Methyldopa und Alpha-Methyldopamin im Urin wurde bei den elf Patienten genauer untersucht, bei denen die Anfangsdosis aus klinischen Gründen nicht verändert werden mußte (siehe Kapitel: Methoden). Für jeden der drei Behandlungstage ergab sich eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,05$) zwischen der verabreichten Dosis von Alpha-Methyldopa und der Ausscheidung der freien Substanz im Urin (1. Tag: $r = 0,73$, $df = 7$; 2. Tag: $r = 0,61$, $df = 9$; 3. Tag: $r = 0,79$, $df = 7$). Jedoch war die Ausscheidung

des freien oder gesamten Alpha-Methyldopamins an keinem Tag mit der verabreichten Dosis von Alpha-Methyldopa korreliert (p jeweils $> 0,1$, siehe unten).

	r 1.Tag	r 2.Tag	r 3.Tag
α -MDA	0,42	0,40	0,44
frei	df = 7	df = 9	df = 7
α -MDA	0,61	0,55	0,57
gesamt	df = 5	df = 6	df = 4

Tabelle 12: s. S. 42.

Tabelle 12: Urinausscheidung von Alpha-Methyldopa und Alpha-Methyldopamin ($\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin).

	2.	Therapierag mit Alpha-Methyldopa 3.	4.
Alpha-Methyldopa			
Frei	122 ± 26 (13)	114 ± 18 (15)	111 ± 14 (12)
Gesamt	252 ± 47 (10)	265 ± 37 (11)	291 ± 33 (9)
Alpha-Methyldopamin			
Frei	$6,2 \pm 1,2$ (13)	$7,4 \pm 2,1$ (15)	$6,1 \pm 1,3$ (12)
Gesamt	$22,4 \pm 4,4$ (10)	$24,3 \pm 5,8$ (11)	$19,6 \pm 6,1$ (9)

Mittelwerte $\pm$ einfache Standardabweichungen, Zahl der Patienten in Klammern.

3. Ausscheidung von Noradrenalin, Adrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin im Harn.

Die 24 - Stunden Urinausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin wurde an jedem der drei Tage der Vorperiode bestimmt. Ähnlich wie die Blutdrucke lagen die Tagesschwankungen der Katecholaminausscheidung im Zufallsbereich. Die Mittelwerte der drei Bestimmungen wurden als Kontrollwerte der Patienten verwendet. Die durchschnittliche Ausscheidung der freien Katecholamine betrug $23,0 \pm 3,4$ ng/mg Kreatinin (Abb. 3). Die Noradrenalinausscheidung (86 % der Katecholamine) betrug $19,7 \pm 2,9$ und die des Adrenalins $3,3 \pm 0,8$ ng/mg Kreatinin. In der Vorperiode wurde die gesamte Katecholaminausscheidung bei allen fünfzehn Patienten bestimmt. Es ergaben sich jedoch technische Schwierigkeiten bei der Aminbestimmung in einigen der hydrolysierten Urine, die während der Behandlung mit Alpha-Methyldopa gesammelt wurden. Diese bestanden einmal darin, daß in diesen bestimmte Verbindungen enthalten waren, die die fluorimetrische Bestimmung störten und zum anderen in der schlechten Rückgewinnung der Katecholamine, die vor der Hydrolyse zu den Proben zugefügt worden waren. Daher standen für die gesamten Katecholamine nach der Behandlung mit Alpha-Methyldopa nur die Daten von elf Patienten zur Verfügung. Es sind daher nur die Daten dieser Gruppe in die Berechnung der mittleren Ausscheidung des gesamten Noradrenalins und

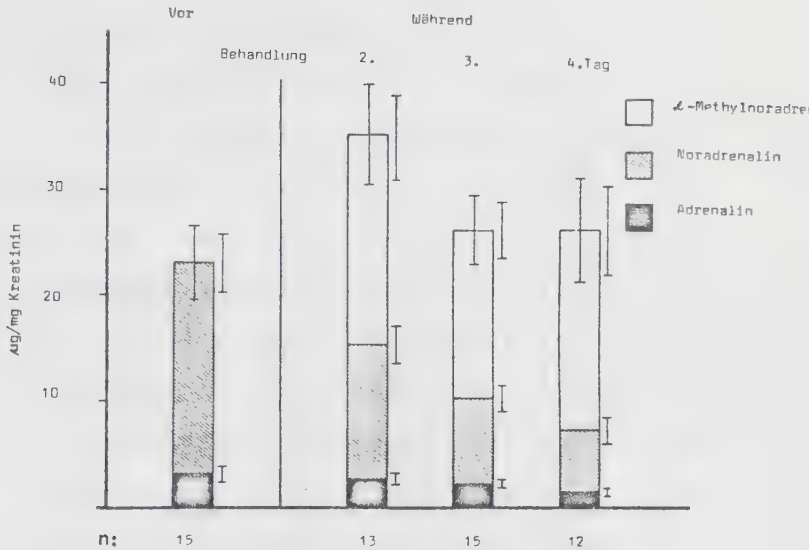


Abb. 3:

Harnausscheidung von freiem Noradrenalin, Adrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin vor und während der Verabreichung von Alpha-Methyl-dopa.

Die Höhe jeder der Säulen gibt die Ausscheidung von freiem Amin (ng/mg Kreatinin) bestimmt im 24 Stunden-Urin vor (durchschnittlich 3 Bestimmungen für jeden Patienten) und während der Verabreichung von Alpha-Methyl-dopa (0,75 - 2,0 g täglich) an. Die senkrechten Striche neben den Säulen stellen die Standardabweichungen der Mittelwerte der einzelnen Amine dar. Die senkrechten Striche an der Spitze der Säule zeigen die Standardabweichungen der Mittelwerte der Summe der drei Amine.

n = Zahl der Patienten.

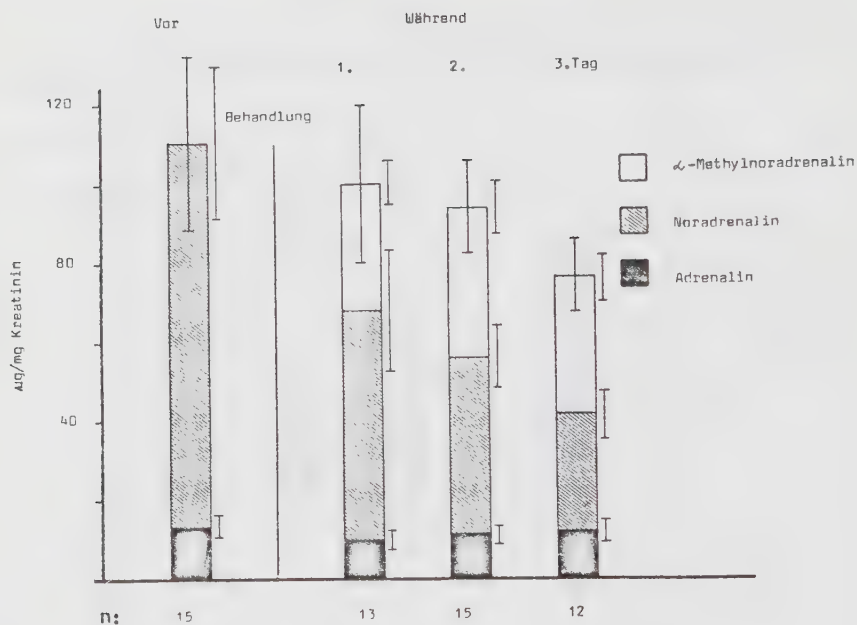


Abb. 4:

Harnausscheidung von gesamtem Noradrenalin, Adrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin vor und während der Verabreichung von Alpha-Methyldopa.

Zur Erklärung s. Legende der Abb. 3.

Adrenalins während der Vorperiode eingegangen (Abb. 4). Die Harnausscheidung des gesamten Noradrenalins war ungefähr fünfmal und die von Adrenalin viermal höher als die Ausscheidung der entsprechenden freien Amine.

Die Exkretion des freien Noradrenalins wurde durch die Behandlung mit Alpha-Methyldopa wesentlich herabgesetzt (Abb. 3). So fiel die Ausscheidung von $19,7 \pm 2,9$ (Vorperiode) auf $12,5 \pm 1,7$ ng/mg Kreatinin am 2. Behandlungstag. Am 3. und 4. Behandlungstag nahm die Ausscheidung im Urin weiter ab ($7,9 \pm 1,3$ und $5,8 \pm 1,2$ ng/mg Kreatinin). Der Unterschied war nach der einfachen Varianzanalyse (Tab. 13) signifikant ($F = 10,0$; $df = 3;51$, $p < 0,01$).

Die freie Adrenalinausscheidung war nicht signifikant verändert ($p > 0,1$). Verglichen mit der Vorperiode blieb das Verhältnis Noradrenalin zu Adrenalin während der Behandlung im wesentlichen unverändert.

In allen Urinen, die während der Behandlung mit Alpha-Methyldopa gesammelt wurden, konnte freies und gebundenes Alpha-Methylnoradrenalin gefunden werden. Die Mengen an freiem Alpha-Methylnoradrenalin lagen bereits am 2. Tag nach dem t-Test signifikant höher als die des freien Noradrenalins ($t = 2,59$; $df = 11$, $p < 0,025$).

Diese Differenz vergrößerte sich am 3. und 4. Behandlungstag noch weiter. Am 2. Behandlungstag war die Summe des freien ausgeschiedenen Noradrenalins

Adrenalins und Alpha-Methylnoradrenalins noch etwas größer als die Summe von Noradrenalin und Adrenalin in der Vorperiode ($t = 2,27$; $df = 11$, $p < 0,05$, siehe auch Abb. 4). Jedoch war am 3. und 4. Tag kein Unterschied mehr zu bemerken.

Tabelle 13: s. S. 48.

Tabelle 13: Tabelle der einfachen Varianzanalyse (Ausscheidungswerte Vorperiode gegen Therapieperiode)

Art der Var.	Summe der abw. Quadrat (SAQ)	df	Mittleres abw. Quadrat (MAQ)	F	P
Noradrenalin frei					
zwischen den Tagen innerhalb d. Tage =	159371,27067	3	53123,75696	10,033	< 0,01
SAQ _{Rest}	270030,25642	51	5294,71091 = MAQ _{Rest}		
total	429401,52729	54			
Adrenalin frei					
zwischen den Tagen innerhalb d. Tage =	2632,77576	3	877,59192	1,973	n.s.
SAQ _{Rest}	22681,33333	51	444,73203 = MAQ _{Rest}		
total	25314,10909	54			
Noradrenalin hydr.					
zwischen den Tagen innerhalb der Tage =	2619551,03467	3	873183,67822	4,429	< 0,01
SAQ _{Rest}	7295036,86743	37	197163,15858 = MAQ _{Rest}		
total	9914587,90234	40			
Adrenalin hydr.					
zwischen den Tagen innerhalb der Tage =	6190,37273	3	2063,45758	0,335	n.s.
SAQ _{Rest}	227733,62727	37	6154,96290 = MAQ _{Rest}		
total	233924,00000	40			
Gesamt- katecholamine					
zwischen den Tagen innerhalb d. Tage =	619491,18530	3	206497,06177	0,693	n.s.
SAQ _{Rest}	11020253,01025	37	297844,67596 = MAQ _{Rest}		
total	11639744,19580	40			

Die Behandlung mit Alpha-Methyldopa verursacht auch eine nach der Varianzanalyse auf dem 1 %-Niveau signifikante kontinuierliche Abnahme der Ausscheidung des Gesamt-Noradrenalins. Die Ausscheidung des Gesamtadrenalins wurde durch die Behandlung nicht verändert ($p > 0,25$). Die Ausscheidungsmenge an Gesamt-Alpha-Methylnoradrenalin war nahezu über alle Tage konstant. Während der Behandlung wich die Summe der Katecholamine nicht sonderlich von der Summe an ausgeschiedenem Noradrenalin und Adrenalin in der Vorperiode ab ($p > 0,25$). Das Verhältnis von gesamtem zu freiem Amin war durchweg geringer für Alpha-Methylnoradrenalin als für Noradrenalin (Tab. 14). Interessanterweise war das Verhältnis von gesamtem zu freiem Noradrenalin durch die Behandlung nicht auffallend verändert, obwohl die Menge an ausgeschiedenem freiem und gesamtem Noradrenalin größtenteils verändert war (s. o.). Im Gegensatz zur Ausscheidung von Alpha-Methyldopa, aber in Übereinstimmung mit Alpha-Methyldopamin war die Exkretion von freiem und gesamtem Alpha-Methylnoradrenalin an keinem der 3 Versuchstage signifikant mit der verabreichten Dosis von Alpha-Methyldopa korreliert (p jeweils $> 0,1$, s.u.).

	r 2.Tag	r 3.Tag	r 4.Tag
α -MNA frei	0,40 df = 7	0,43 df = 9	0,60 df = 7
α -MNA gesamt	-0,11 df = 5	0,26 df = 6	0,51 df = 4

Tabelle 14: Mittelwerte der Relation von Gesamtausscheidung zu freier Substanz für N (= Noradrenalin) und α -MN (= Alpha-Methylnoradrenalin).

Urinansammlung	n ^a	N	α -MN	Prüfgröße _t	Signifikanz ^b
Vorperiode	11	5,32	-	-	-
2. Tag ^c	10	5,75	1,97	2,60	p < 0,05
3. Tag ^c	11	6,49	2,46	4,79	p < 0,001
4. Tag ^c	9	5,70	2,02	5,93	p < 0,001

a) Zahl der Patienten

b) Unterschiede zwischen N und α -MN in den einzelnen Urinen (t - Test für verbundene Stichproben)

c) Therapie mit Alpha-Methyl dopa

4. Korrelation zwischen der Blutdruckabnahme und der Katecholamin -
Exkretion nach Alpha-Methyldopa.

Nach den oben erwähnten Ergebnissen verursachte die Behandlung mit Alpha-Methyldopa zusätzlich zu der Blutdruckabnahme eine Abnahme in der Noradrenalin-ausscheidung und der Exkretion von Alpha-Methylnoradrenalin. Es wurde nun untersucht, ob eine Korrelation zwischen diesen Variablen bestand. Der systolische und diastolische Blutdruck im Liegen und Stehen vom 2. bis zum 4. Behandlungstag, ausgedrückt in % der entsprechenden Drucke der Vorperiode wurde mit den folgenden acht Parametern in Beziehung gesetzt:

Freie und gesamte Noradrenalin-ausscheidungen, ausgedrückt entweder als ng/mg Kreatinin oder in % der Exkretion während der Vorperiode;
freie und gesamte Alpha-Methylnoradrenalin - Exkretion, ausgedrückt als ng/mg Kreatinin oder in % der Exkretion während der Vorperiode;
freie und gesamte Alpha-Methylnoradrenalin - Exkretion, ausgedrückt als ng/mg Kreatinin und Anteile von freiem und gesamtem Alpha-Methylnoradrenalin an der Summe Noradrenalin und Alpha-Noradrenalin (frei und gesamt) (s. Tab. 15 und Tab. 16).

Abkürzungen zu Tab. 15:

N	= Noradrenalin
α -MN	= Alpha-Methylnoradrenalin
Kr.	= Kreatinin
Ktr.	= Kontrollperiode = Vorperiode
++	= signifikant auf dem 1 %-Niveau
+	= signifikant auf dem 5 %-Niveau
o	= signifikant auf dem 10 %-Niveau

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Blutdruck und Noradrenalin resp. Alpha-Methylnoradrenalin-Ausscheidungen

Blutdruck in Prozent von dem Kontrollwert (Vorperiode ^a) korreliert mit	Zusammenfassung der Tabelle der Korrelationskoeffizienten (r) ^b			Blutdruck im Liegen 3. Tag der Therapie	
	Anzahl r > 0,400	Anzahl r pos./neg.	Grad der Signifikanz ^c	systolisch	diastolisch
N-Ausscheidung ng/mg Kr. frei	0 v. 12	7/5	-	-0,201	+0,196
α -MN-Ausscheidung ng/mg Kr. frei	4 v. 12	12/0	DL ^b , SS ^o	+0,320	+0,513 ^o
Ges.-N-Ausscheidung ng/mg/Kr.	0 v. 12	4/8	-	+0,036	+0,187
Ges.- α -MN-Ausscheidung ng/mg Kr.	8 v. 12	12/0	SL ^o , SL ⁺ , SL ⁺⁺ , DL ⁺⁺	+0,688 ⁺⁺	+0,709 ⁺⁺
N-Ausscheidung in % d. Ktr. frei	0 v. 12	8/4	-	-0,099	-0,186
% α -MN-Ausscheidung von N u. α -MN frei	1 v. 12	10/2	SL ^o	+0,484 ^o	+0,246
N-Ausscheidung in % d. Ktr. ges.	3 v. 12	8/4	SL ^o , SS ^o	+0,533 ^o	+0,423
% α -MN-Ausscheidung von N u. α -MN ges.	6 v. 12	11/1	SL ⁺ , SS ⁺⁺	+0,429	+0,325

Erklärungen zu Tab. 16:

a) Kontrolle:

Registrierter Blutdruck während der Vorperiode.

Jeder der 12 folgenden Parameter (systolische und diastolische Drucke im Liegen, die entsprechenden Drucke im Stehen vom 2. bis 4. Tag der Behandlung mit Alpha-Methyldopa, jeweils ausgedrückt in % der entsprechenden Kontrollwerte der Vorperiode, wurden mit den 8 in der Tabelle aufgeführten Parametern der Aminausscheidung korreliert; N = Noradrenalin,
 α -MN = Alpha-Methylnoradrenalin

b) Für jede Zeile wurden 12 Korrelationen gerechnet

c) Eingetragen sind nur die Werte, bei denen $p \leq 0,1^0$; $\leq 0,05^+$; $\leq 0,01^{++}$

Abkürzungen: SL = systolisch liegend; DL = diastolisch liegend;

SS = systolischer Blutdruck im Stehen

d) Kontrolle: Ausscheidung in der Vorperiode.

D. Diskussion

Die Ergebnisse der Haupteffekte 1 und 2 der vierfaktoriellen Varianzanalyse bedürfen keiner Diskussion.

Zwischen den Tageszeiten, d.h. den Messungen um 8.00, 12.00 und 18.00 Uhr fanden sich keine signifikanten Unterschiede; es bestanden also keine erheblichen Blutdruckschwankungen innerhalb von 10 Stunden (von 8.00 bis 18.00 Uhr) des Tages.

Ein Vergleich mit anderen Arbeiten über Tagesschwankungen des Blutdrucks (36, 37, 43, 65) ist schlecht möglich, da in der vorliegenden Arbeit nie nachts gemessen wurde.

Zwischen den Messungen im Liegen und Stehen bestand systolisch ein signifikanter Unterschied, sowohl während der Vorperiode als auch während der Therapie.

Diastolisch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Positionen, was durch das hohe Durchschnittsalter (54 Jahre) sowie die damit häufig als Begleitkrankheit vorhandene allgemeine Gefäßklobose zumindest teilweise erklärbar ist.

Alpha-Methyldopa soll den Blutdruck im Stehen stärker als im Liegen senken (1). Dies konnte hier nicht bestätigt werden. Die Blutdrücke sind im Liegen und Stehen unter Alpha-Methyldopa stärker angeglichen als ohne, d.h. eher eine Tendenz in umgekehrter Richtung liegt vor. Folglich ist die signifikante Blutdruckdifferenz zwischen Liegen und Stehen vorwiegend auf den Unterschied der Vorperiode zurückzuführen.

Bei 5 Patienten (Nr. 2, 6, 7, 8 und 10) kam es unter Alpha-Methyldopa-Medikation zu einer allgemein als "orthostatische Hypotonie" bezeichneten Reaktion, wenn man sich nach den Toleranzgrenzen von Schellong richtet (22, 48, 49, 54, 61). Folgende Blutdruckabweichungen beim Übergang vom Liegen zum Stehen sind "normal": Eine systolische Abnahme von 15 mm Hg und eine diastolische Zunahme von 10 mm Hg. Die bei allen 15 Patienten durchgeführten 2 Kreislaufregulationsprüfungen nach Schellong und Lüderitz - je eine in der Vorperiode und in der Therapie - zeigten bei den obengenannten 5 Patienten eine "orthostatische Hypotonie" während der Medikation an. Der oft als Nebenwirkung beschriebene orthostatische Kollaps mit Bewußtseinsverlust trat bei keinem Patienten auf.

Zwischen den Messungen im Stehen und nach 3-minütigem Stehen bestand selbst systolisch kein signifikanter Unterschied; die Blutdruckamplitude verkleinerte sich vereinzelt im Laufe der

Stehbelastung noch geringfügig, es ergaben sich jedoch keine statistisch gesicherten Veränderungen.

Ein Vergleich mit der Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong und Lüderitz ist wegen der nur 3-minütigen Stehbelastung nicht durchführbar; eine eventuell mögliche Verkürzung der Stehphase des Schellong-Testes müßte an einem großen Patientenkollektiv geprüft werden (2, 14, 23, 34, 48, 49).

Die Zahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden ist wegen der außerordentlich großen methodischen Schwierigkeiten der Harnanalyse beschränkt.

In mehreren Arbeiten wurde bereits über die Ausscheidung von Alpha-Methyldopa und seinen Metaboliten im Urin berichtet (7, 19, 39, 57), Noradrenalin war jedoch dabei nicht bestimmt worden.

Die gleichzeitige signifikante Blutdruckabnahme sowie die signifikante kontinuierliche Verminderung der Ausscheidung des Gesamt-Noradrenalins unter Alpha-Methyldopa-Medikation weisen auf eine verminderte Sympathicusfunktion hin. Klinische Tests untermauern dies (16, 28, 45, 53).

Alpha-Methyldopa wurde als Inhibitor der Dopa-Decarboxylase eingeführt; in der Hemmung der Biosynthese des Noradrenalins wurde die alleinige Ursache für die Blutdrucksenkung gesehen (47, 58). In vitro (58) und in vivo (13, 19, 35) läßt sich die Noradrenalinsynthese durch Alpha-

Methyldopa hemmen. Auch die Decarboxylierung von 5-Hydroxy-tryptophan zu Serotonin wird gehemmt (55, 64). Andere stärkere Decarboxylase - Inhibitoren als Alpha-Methyldopa sind jedoch keine Antihypertonika, so daß bei Alpha-Methyldopa noch ein anderer Wirkungsmechanismus zur Erklärung des antihypertensiven Effektes vorliegen muß (Übersicht über die umfangreiche tierexperimentelle und klinische Literatur 31).

Die Vorbehandlung mit einem Decarboxylasehemmstoff vermindert die blutdrucksenkende Wirkung von Alpha-Methyldopa an der hypertonen Ratte (10).

Nur die L - Form von Alpha-Methyldopa ist wirksam (56), und nur diese kann durch die optisch spezifische Dopa-Decarboxylase decarboxyliert werden (21). Um antihypertensiv zu wirken, muß Alpha-Methyldopa decarboxyliert werden. Aus Alpha-Methyldopa entsteht über Alpha-Methyldopamin das Alpha-Methylnoradrenalin (8). Die Freisetzung dieses "falschen" Transmitters ist nach der Hypothese von DAY und RAND die Ursache des antihypertensiven Effektes (11, 12).

Alpha-Methylnoradrenalin - Infusionen zeigen nur ca. 1/3 des pressorischen Effektes von Noradrenalin; an der Katze wirkt Alpha-Methylnoradrenalin 4- bis 5mal schwächer als Noradrenalin (30).

Die Wirkungsmechanismen der Blutdruckerhöhung nach Noradrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin sind verschieden (41). Noradrenalin führt zu einer Blutdrucksteigerung durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, Alpha-Methylnoradrenalin durch Zunahme des Herzminutenvolumens. Ein vasokonstriktorischer Effekt ist nur bei Noradrenalin nachzuweisen, bei Alpha-Methylnoradrenalin nicht.

Bei 8 normotonen Probanden wurde die Noradrenalinausscheidung während der Verabreichung von Alpha-Methyldopa nicht vermindert (26). Alpha-Methylnoradrenalin wurde bei diesen Versuchspersonen wie bei den Hypertonikern im Harn ausgeschieden. Es liegt also nahe, einen Zusammenhang zwischen der nur bei Hypertonikern gemessenen Noradrenalinabnahme unter Alpha-Methyldopa - Medikation mit der Blutdrucksenkung zu vermuten.

Gegen die Hypothese von DAY und RAND gibt es Einwände. Schon eine sehr geringe Freisetzung von Noradrenalin genügt, um die sympathische Erregungsübertragung aufrecht zu erhalten (9). Alpha-Methyldopamin verdrängt Noradrenalin besser aus den terminalen Nervenfasern als Alpha-Methyldopa; trotzdem wirkt es nicht blutdrucksenkend (38). Wie L-Dopamin kann Alpha-Methyldopamin jedoch nicht die Blut- und Hirnschranke überwinden. Eine zumindest teilweise zentralbedingte

antihypertensive Wirkung von Alpha-Methyldopa läßt sich nicht ausschließen. Nicht nur die Noradrenalin-, sondern auch die Serotoninbildung wird vermindert (64).

Nebenwirkungen wie Sedation, Depressionen, optische und akustische Halluzinationen sowie der seltenerweise auftretende Parkinsonismus (25, 63) deuten auch einen zentralen Effekt an. Die Sedation hat mehr den Charakter einer Tranquillantien - als einer Barbituratwirkung (15).

Adrenalin und Alpha-Methyladrenalin haben keinen Einfluß auf die Wirkung von Alpha-Methyldopa (33).

Zum Schluß sei noch auf die Verminderung der bei nahezu allen Hochdruckformen erhöhten Plasmareninaktivität durch Alpha-Methyldopa hingewiesen (29). Sie kann jedoch nicht als spezifische Wirkung angesehen werden, da eine Senkung des Blutdrucks allein zu einer Normalisierung der Plasmareninwerte führen kann (5, 62).

Eine ausgewogene Beurteilung der Bedeutung peripherer und zentraler Wirkungen von Alpha-Methyldopa ist gegenwärtig noch nicht möglich.

E. Zusammenfassung

Bei 15 Hypertonikern wurde der Blutdruck an mindestens 7 Tagen - 3 Tage ohne, 4 Tage mit Alpha-Methyldopa-Medikation - im Liegen, Stehen und nach 3-minütigem Stehen 3mal am Tag gemessen und die Ausscheidung der Katecholamine sowie die von Alpha-Methyldopa und deren Metaboliten untersucht.

Es fand sich während der Vorperiode (medikamentfrei) und Therapie (Verabreichung von Alpha-Methyldopa) bei den systolischen Blutdruckmessungen - nicht den diastolischen - ein signifikanter Blutdruckabfall vom Liegen zum Stehen, eine signifikante Blutdruckveränderung zwischen Stehen und 3-minütigem Stehen konnte nicht festgestellt werden.

Die Harnanalyse zeigte auf, daß die Ausscheidung von Noradrenalin - freies und gebundenes Amin - unter Alpha-Methyldopa-Medikation vermindert war.

Die Blutdrucksenkung war jedoch nicht mit der Ausscheidung von Noradrenalin, Alpha-Methylnoradrenalin, Alpha-Methyldopa und Alpha-Methyldopamin korreliert.

Bei einem sicher peripheren Angriffspunkt von Alpha-Methyldopa wäre eine signifikante Korrelation zu erwarten gewesen.

F. Literatur

1. ARNOLD, O.H.:
Der heutige Stand der medikamentösen
Hochdrucktherapie.
Münch.med.Wschr. 106 (1964) 1969.
2. BARBEY, K.,
K. BRECHT, u.
W. KUTSCHA:
Über die orthostatische Sofortregulation.
Med. Welt 17 (1966) 3.
3. BERTLER, A.,
A. CARLSSON, and
E. ROSENGREN:
A method for the fluorimetric
determination of adrenaline and nor-
adrenaline in tissues.
Acta physiol.Scand. 44 (1956) 273.
4. BODEN, CH., U. BODEN,
J. SCHULZ, B. RÜRUP, u.
W. RÜHLAND:
Blutdruckseitendifferenzen an den oberen
Extremitäten bei älteren Menschen.
Dtsch.Gesd.wes. 24 (1969) 1238.
5. BROWN, J.D.,
L. DAVILS,
A.F. LEVER, and
J.I.S. ROBERTSON:
Plasma renin concentration in human
hypertension.
Brit.Med. J. 1, (1966) 505.
6. BROWNLEE, K.A.:
Statistical Theory and Methodology in
Science and Engineering.
2.Aufl. John Wiley & Sons, New York,
London, Sidney 1965.
7. BUHS, R.P., J.L. BECK,
O.C. SPETH, J.L.SMITH,
N.R.TRENNER, P.J.CANNON,
and J.H. LARAGH:
The metabolism of methyl dopa in hypertensive
human subjects.
J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore
163 (1964) 205.

8. CARLSSON, A., and M. LINDQVIST: In-vivo decarboxylation of alpha-methyl dopa and alpha-methylmetatyrosine.
Acta physiol.Scand. 54 (1962) 87.

9. CARLSSON, A.: Pharmacology of the sympathetic nervous system, in: GROSS, F. (Hrsg): Antihypertensive Therapy, Berlin - Heidelberg-New York 1966, 5.

10. DAVIS, R.A., D.J. DRAIN, M. HORLINGTON, R. LAZARE, and A. URBANSKA: The effect of l-alpha-methyl dopa and N-2-hydroxybenzyl-N-methyl hydrazine (NSD 1039) on the blood pressure of renal hypertensive rat.
Life Sci. 3 (1963) 193.

11. DAY, M.D., and M.J. RAND: A hypothesis for the mode of action of alpha-methyl dopa in relieving hypertension.
J.Pharmacy Pharmacol., London 15 (1963) 221.

12. DAY, M.D., and M.J. RAND: Some observations on the pharmacology of alpha-methyl dopa.
Brit.J. Pharmacol. 22 (1964) 72.

13. DENGLE, H., u. G. REICHEL: Hemmung der Dopadecarboxylase durch Alpha-Methyl dopa in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. Pharmac. 234 (1958) 275

14. DENNIG, H., S. HAUSER, u. J. SCHWOERER: Über die orthostatische Kreislaufregulationstörung, die Orthasthenie.
Dtsch.med.Wschr. 81 (1956) 400.

15. DOLIVO, M.: Agents pharmacodynamiques contre l'hypertension.
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962) 1055.

16. DOLLERY, C.T., and M. HARRINGTON: Methyl dopa in hypertension. Clinical and pharmacological studies.
Lancet, London 1962 1, 759.

17. ELKINGTON, S.G., W.M. SCHREIBER, and H.O. CONN: Hepatic injury caused by L-alpha-methyl dopa.
Circulation 40 (1969) 589.

18. GILLESPIE, L., Jr.: Clinical pharmacology of newer anti-hypertensive agents, monoamine oxidase and decarboxylase inhibitors, bretylium tosylate and guanethidine.
Ann.N.Y.Acad. Sci. 88 (1960) 1011.

19. GILLESPIE, L., J.A. OATES, J.R.CROUT, and A. SJOERDSMA: Clinical and chemical studies with alpha-methyl dopa in patients with hypertension.
Circulation 25 (1962) 281.

20. GÖTZE, H.: Verhalten der Nierenfunktion unter Alpha-Methyl dopa bei verschiedenen Hypertonieformen.
In: HEILMEYER (Hrsg.): Hochdruckforschung, Stuttgart 1965, 229.

21. HOLTZ, P.: Role of L-dopa decarboxylase in the biosynthesis of catecholamines in nervous tissue and the adrenal medulla.
Pharmacol.Rev. 11 (1959) 317.

22. JORDAN, H.:
Pharmakologisch bedingte Veränderungen der Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong bei vegetativer Dystonie, Hyperthyreose und latenter Tetanie.
Zbl.ges.inn.Med. 6 (1951) 398.

23. JUCHEM, R.,
H. VETTE, u.
R. GROSS:
Zentrale Hämodynamik des orthostatischen Syndroms.
Zschr.Kreisl.forsch. 57 (1968) 1198

24. KLAUS, D.:
Über die Differenz der Blutdruckwerte an Arm und Bein.
Zbl.ges.inn.Med. 8 (1953) 570.

25. KUSCHINSKY, G., u.
H. LÜLLMANN: P:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Stuttgart 1970, 34.

26. LINDMAR, R.:
Persönliche Mitteilung.

27. LUKE, R.G., and
A.C. KENNDY:
Methyldopa in treatment of hypertension due to chronic renal disease.
Brit.med.J. 1 (1964) 27.

28. MASON, D.T., and
E. BRAUNWALD:
Effects of guanethidine, reserpine, and methyldopa on reflex venous and arterial constriction in man.
J.Clin.Invest. 43 (1964) 1449.

29. MOHAMMED, S.,
A.F. FASOLA,
P.J. PRIVITERA,
R.J. LIPICKY,
B.L. MARTZ, and
T.E. GAFFNEY:
Effect of methyldopa on plasma renin activity in man Circulat.
Res. 25 (1969) 543.

30. MUELLER, P.S., and
D. HORWITZ: Plasma free fatty acid and blood
glucose responses to analogues of
norepinephrine in man. *1. Lipid
Res.* 3 (1962) 251.

31. MUSCHOLL, E.: Autonomic nervous system;
Newer mechanisms of adrenergic
blockade.
Ann.Rev. Pharmacol. 6, (1966) 107.

32. MUSCHOLL, E.,
R. LINDMAR, u.
K.H. RAHN: Freisetzung von Alpha-Methylnor-
adrenalin durch sympathische
Aktivität beim Menschen nach Ver-
abreichung von Alpha-Methyldopa.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 74, (1968)
1164.

33. MUSCHOLL, E., u.
K.H. RAHN: Über den Nachweis und die Bedeu-
tung von Alpha-Methylnoradrenalin
im Harn von Hypertonikern bei
Verabreichung von Alpha-Methyldopa.
Pharmacol.Clin. 1 (1968) 19.

34. NYLING, G., and
M. LEVANDER: Studies of the circulation in a case
of orthostatic hypotension.
Amer.intern.Med. 28 (1948) 723.

35. OATES, J.A.,
L. GILLESPIE,
S. UDENFRIEND, and
A. SJOERDSMA: Decarboxylase inhibition and blood
pressure reduction by alpha-methyl-
3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine.
Science 131 (1960) 1890.

36. PICKERING, G.W.: Hypertonie.
Med.Praxis 1 (1967) 10.

37. PIERACH, A.: Über den Blutdruck und Blutdruck-
schwankungen.
Münch.med.Wschr. 105 (1963) 873.

38. PORTER, C.C.,
J.A. TOTERO, and
C.M. LEIBY:
Some biochemical effects of alpha-methyldopa and related compounds in mice.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 134 (1961) 139.
39. PRESCOTT, L.F.,
R.P. BUHS,
J.O. BEATTIE,
O.C. SPETH,
N.R. TRENNER, and
L. LASAGNA:
Combined clinical and metabolic study of the effects of alpha-methyldopa on hypertensive patients.
Circulation 34 (1966) 308.
40. RAGAN, CH., and
J. BORDLEY:
The accuracy of clinical measurements of arterial blood pressure.
Bull. John. Hopk. Hosp. 69 (1941) 504.
41. RAHN, K.H.,
H.J. GILFRICH, u.
M. OLBERMANN:
Ein Vergleich der Kreislaufwirkungen von Noradrenalin und Alpha-Methylnoradrenalin als Studie über den Wirkungsmechanismus von Alpha-Methyldopa.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970) 937-39.
42. REINLE, E.:
Über Blutdruckdifferenzen zwischen rechtem und linkem Arm.
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 1616.
43. RICHARDSON, D.W.,
A.J. HANOUR,
D.W. FENTON,
F.H. STOTT, and
G.W. PICKERING:
Variation in arterial pressure throughout the day and night.
Clin. Sci. 26 (1964) 445.
44. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
2. Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1969.

45. SANNERSTEDT, R.,
E. VARNAUSKAS, and
L. WERKÖ:
Hemodynamic effects of methyl dopa
(aldomet) at rest and during exercise
in patients with arterial hypertension.
Acta med.Scand. 171 (1962) 75.
46. SARRE, H.:
Alpha-Methyl dopa bei hypertonen
Nierenkrankheiten.
In: Therapie des Bluthochdrucks.
I. Sympos. Freiburg 1963.
Berlin 1963, 149.
47. SCHAUB, F.,
F. NAGER,
H. SCHAER,
W. ZIEGLER, u.
P. LICHTLEN:
Alpha-Methyl-Dopa.
Therapeutische Erfahrungen bei
Hypertonie und biochemische Unter-
suchungen zu seiner Wirkungsweise.
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962) 620.
48. SCHELLONG, F. u.
B. LÜDERITZ:
Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Darmstadt 1954.
49. SCHELLONG, F.:
Funktionsprüfung des Kreislaufs als
Untersuchungsmethode.
Klin.Wschr. 15 (1936) 361.
50. SCHERF, D., und
L.J. BOYD:
Klinik und Therapie der Herzkrank-
heiten und der Gefäßerkrankungen,
5. Aufl., Wien 1951.
51. SCHÖLMERICH, P.:
Herzdilatation und Insuffizienz.
In: Verhandlungen der deutschen
Gesellschaft für Kreislaufforschung. Bd. 34
Darmstadt 1968, 67.
52. SCHÖLMERICH, P.:
Klinik der Hochdruckkrankheit.
In: Die Blutdruckkrankheiten.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge.
Darmstadt 25 (1960) 1-84.

53. SHAPIRO, A.P., and
E. KRIFCHER: Pressor responses to noxious stimuli in hypertensive patients. Effects of guanethidine sulphate and alpha methyl dopa. Circulation 30 (1964) 671.
54. SIEDEK, H.: Die Bedeutung der orthostatischen Kreislaufstörungen. Wien.med.Wschr. 119 (1969) 411.
55. SJOERDSMA, A.,
J.A. OATES,
P. ZALTSMANN, and
S. UDENFRIED: Accumulation of 5-hydroxytryptophan in carcinoid patients during treatment with alpha-methyl-3,4-dihydroxy-phenylalanine. New Engl.J.Med. 263 (1960) 585.
56. SJOERDSMA, A.: Relationships between alterations in amine metabolism and blood pressure. Circulat.Res. 9 (1961) 734.
57. SJOERDSMA, A.,
A. VENDSALU, and
K. ENGELMAN: Studies on the metabolism and mechanism of action of methyl dopa. Circulation 28 (1963) 492.
58. SOURKES, T.L.: Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine. Arch.biochem. 51 (1954) 444.
59. STEIN, G.A.,
H.A. BRONNER, and
K.A. PFISTER: Alpha-methyl amino acids, derivatives of dl phenylalanine. J.Amer.chem.Soc. 77 (1955) 700.
60. STURM, A., Jr.,
F. PUENTES, und
H.W. SCHEJA: Ursachen der Blutdruckdifferenzen zwischen dem rechten und linken Arm. Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 1914.

61. SUCHAN, P., u.
F. HUSMANN:
Orthostatische Dysregulation
bei Hypertonikern.
Münch.med.Wschr. 109 (1967) 176.
62. WEIDMANN, P., u.
W. SIEGENTHALER:
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-
system bei hypertensiven Zuständen.
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967) 1953.
63. WERNING, C., u.
W. SIEGENTHALER:
Richtlinien der antihypertensiven
Therapie.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 2082.
64. WESTERMANN, E.,
H. BALZER, u.
J. KNELL:
Hemmung der Serotoninbildung durch
Alpha-Methyldopa.
Arch.exper.Path.Pharmak. 234 (1958)
194
65. WOLLHEIM, E., u.
J. MOELLER:
Hypertonie. Hypotonie.
In: Handbuch der inneren Medizin,
4. Aufl., Bd. IX/5, hrsg. von:
v.BERGSMANN, G., W. FREY,
H.SCHWIEGK. Berlin 1960.

Lebenslauf

Am 2. Dezember 1944 wurde ich in Diez geboren. Nach der Volksschule besuchte ich die Realschule in Diez und anschließend die Pestalozzi-Schule in Idstein, an der ich im Februar 1964 die Reifeprüfung ablegte.

An der Freien Universität Berlin habe ich die Zeugnisse über die naturwissenschaftliche Vorprüfung und die ärztliche Vorprüfung erhalten.

Seit dem Sommersemester 1967 war ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz immatrikuliert. Am 30. Juni 1970 habe ich dort die ärztliche Prüfung bestanden.

Vom 15. September 1970 bis zum 15. September 1971 habe ich meine Medizinalassistentenzeit in der Urologischen und I. Medizinischen Klinik sowie im Gesundheitsamt Mainz abgeleistet. Am 29. September 1971 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. In der Chirurgischen Abteilung des Rastpfuhl-Krankenhauses Saarbrücken bin ich zur Zeit als Assistenz-Arzt tätig.

Ich habe Fräulein Christine Pieper geheiratet und bin durch die Geburt unseres Sohnes Jürgen am 19. November 1971 Familienvater.

Joachim Amott

